

Een fase 2 \'proof of concept\'-onderzoek voor het afzonderlijk evalueren van de activiteit van talacotuzumab (JNJ-56022473) en daratumumab bij transfusieafhankelijke personen met myelodysplastisch syndroom (MDS) met een laag of een intermediair-1 risico, bij wie tijdens de behandeling met een erytropoese-stimulerend middel (Erythropoiesis-Stimulating Agent, ESA) een recidief is opgetreden of bij wie de aandoening refractair is tegen behandeling met een ESA.

Gepubliceerd: 22-12-2016 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

Het doel van dit onderzoek is om twee middelen met verschillende werkingsmechanismen die effectief kunnen zijn bij proefpersonen met MDS met een lager risico, afzonderlijk te beoordelen. Dit onderzoek is zodanig opgezet dat zonder bias kan worden...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Hematologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49651

Bron

Verkorte titel

56022473MDS2002

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

MDS, myelodysplasie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: Janssen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Daratumumab, Myelodysplastisch syndroom (MDS), Talacotuzumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat van dit onderzoek is een TI voor rode bloedcellen (RBC) van 8 weken, gedefinieerd als afwezigheid van RBC-transfusie gedurende 56 opeenvolgende dagen (8 weken) na randomisatie. De primaire hypothese van dit onderzoek is dat behandeling met talacotuzumab of daratumumab afzonderlijk een TI-frequentie van 30% of hoger zal opleveren, tegenover een minimale acceptabele frequentie van 15%. Bij de statistische evaluatie van de hypothese wordt een Bayesiaanse methode toegepast om de waarschijnlijkheid te beoordelen dat een werkelijk TI-percentag van 15% kan worden uitgesloten.

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Talacotuzumab (JNJ-56022473) is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam (mAb) dat zich specifiek richt tegen de alfaketen van de humane interleukine-3-receptor-alfa-keten en de signalen via deze receptor belemmert. Daratumumab is een humaan G1 kappa-immunoglobuline (IgG1\0138)-mAb dat zich met hoge affiniteit bindt aan een unieke epitoop op CD38, een transmembraan-glycoproteïne. Preklinische en klinische gegevens hebben uitgewezen dat talacotuzumab en daratumumab immunosuppressieve celtypen in het micromilieu in het beenmerg van patiënten met MDS kunnen elimineren. Door eliminatie van MDSC's (door beide stoffen) en van Treg-cellen (alleen door daratumumab) kan het immunosuppressieve micromilieu worden veranderd, waardoor normale hematopoetische progenitorcellen zich kunnen differentieren en uiteindelijk de klinische uitkomsten kunnen worden verbeterd. Eliminatie van CD123-positieve MDS-blasten door talacotuzumab kan bovendien bijdragen aan de verandering van het ziekteverloop.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om twee middelen met verschillende werkingsmechanismen die effectief kunnen zijn bij proefpersonen met MDS met een lager risico, afzonderlijk te beoordelen. Dit onderzoek is zodanig opgezet dat zonder bias kan worden beoordeeld of een van de stoffen, en zo ja welke, voor deze patiëntenpopulatie mogelijk tot voordeel kan zijn en in een klinisch ontwikkelingsprogramma verder kan worden beoordeeld. De algemeen geaccepteerde primaire uitkomstmaat voor transfusie-onafhankelijkheid heeft een subjectief component, omdat dit is gebaseerd op transfusiepraktijken die per instelling kunnen verschillen. Het randomiseren van proefpersonen voor een behandeling met talacotuzumab of daratumumab met gestandaardiseerde inclusie- en exclusiecriteria en evaluatieprocedures maakt een objectievere beoordeling van deze twee verschillende middelen mogelijk.

Onderzoeksopzet

Er worden ongeveer 60 proefpersonen in dit onderzoek geïnccludeerd (30 voor talacotuzumab en 30 voor daratumumab). De randomisatie vindt plaats door middel van stratificatie op basis van de transfusielast (4 of > 4 eenheden) voorafgaand aan randomisatie. Vervolgens worden de proefpersonen 1:1 toegewezen om ofwel talacotuzumab ofwel daratumumab te ontvangen. De transfusielast wordt gedefinieerd als het maximale aantal RBC-eenheden ontvangen gedurende 8 opeenvolgende weken in de 16 weken voorafgaand aan randomisatie. Het onderzoek bestaat uit: een screeningsfase van maximaal 28 dagen, waarin de geschiktheid van de proefpersoon wordt beoordeeld en goedgekeurd door de opdrachtgever

voorafgaand aan randomisatie; een behandelingsfase die loopt van de eerste dosis op dag 1 van cyclus 1 tot het stopzetten van het onderzoeksmiddel; en een post-behandelingsvervolgfase die ingaat wanneer de persoon stopt met talacotuzumab of daratumumab. Talacotuzumab wordt in doses van 9 mg/kg elke 2 weken intraveneus toegediend. Daratumumab wordt in doses van 16 mg/kg intraveneus toegediend, eerst wekelijks van week 1 t/m 8, dan elke 2 weken van week 9 t/m 24, en vervolgens elke 4 weken. De cyclusduur is voor beide middelen 28 dagen. De onderzoeksgeneesmiddelen worden toegediend totdat de ziekte verergert, respons uitblijft, er sprake is van onacceptabele toxiciteit, de toestemming wordt ingetrokken, of het onderzoek is afgerond. De klinische afsluiting voor de analyse van het primaire eindpunt is 6 maanden na randomisatie van de laatste proefpersoon. Het einde van het onderzoek wordt gedefinieerd als 1 jaar na randomisatie van de laatste proefpersoon of wanneer de opdrachtgever het onderzoek beeindigt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen worden 1:1 toegewezen om ofwel talacotuzumab ofwel daratumumab te ontvangen.

Inschatting van belasting en risico

nvt

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Graaf Engelbertlaan 75
Breda 4837 DS
NL

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Graaf Engelbertlaan 75
Breda 4837 DS
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Iedere potentiële proefpersoon moet aan alle volgende criteria voldoen om te worden opgenomen in het onderzoek: 1. Minimaal 18 jaar oud; 2. MDS volgens de criteria van de Wereldgezondheidsorganisatie zoals vastgesteld met een beenmergaspiraats en een beenmergbiopsie binnen 12 weken voorafgaand aan de eerste dosis. Een rapport van een plaatselijk laboratorium voor dit diagnostische beenmergaspiraats en -biopsie moet worden goedgekeurd door de opdrachtgever.; 3. IPSS-score voor MDS: laag of intermediair-1 risico; 4. Afhankelijk zijn van RBC-transfusies: \u2022 heeft ten minste 4 RBC-eenheden ontvangen gedurende 8 opeenvolgende weken in de 16 weken voorafgaand aan randomisatie \u2022 Hb voorafgaand aan transfusie \u2264 9,0 g/dl Brondocumentatie voor transfusies moet door de opdrachtgever geïnfirmeerd zijn.; 5. Recidief of refractair bij ESA-behandeling; de opdrachtgever moet deze diagnose bevestigen aan de hand van het voldoen aan een van de volgende criteria: \u2022 heeft ten minste 8 weken behandeling ontvangen met een minimale wekelijkse dosis van 40.000 U epoetine alfa, 30.000 U epoetine beta of 150 mcg darbepoetine alfa (of een equivalente stof/dosis), zonder een Hb-verhoging van \u2265 1,5 g/dl of vermindering van de RBC-transfusiebehoefte van ten minste 4 eenheden over 8 weken \u2022 transfusie-afhankelijk of afname van Hb van \u2265 1,5 g/dl na hematologische verbetering, bij afwezigheid van een andere verklaring; \u2022 endogeen EPO in serum > 500 mU/ml Brondocumentatie voor gefaalde ESA-behandeling moet door de opdrachtgever geïnfirmeerd zijn; 6. Voldoende ijzervoorraad, gedefinieerd als een transferrine-saturatie hoger dan 20% en serumferritine hoger dan 400 ng/ml, gemeten binnen de screeningsperiode, of voldoende ijzervoorraad zoals aangetoond door recent (binnen 12 weken voorafgaand aan de eerste dosis) beenmergonderzoek met ijzerkleuring.; 7. ECOG-prestatiestatus 0, 1 of 2; 8. Hematologische laboratoriumtestwaarden binnen de volgende limieten: \u2022 ANC \u2265 1,0 x 10⁹/l (d.w.z. \u2265 1.000/mm³), zonder (dus onafhankelijk van) ondersteuning met groeifactoren. Om de ANC bij screening als groeifactor onafhankelijk te kunnen beschouwen, wordt een periode van 7 dagen na het stoppen met de groeifactor of 7 halfwaardetijden van de gebruikte groeifactor in acht genomen, afhankelijk van welke de langste duur heeft. \u2022 Bloedplaatjes \u2265 50 x

109/l, zonder (dus onafhankelijk van) ondersteuning met bloedplaatjestransfusie. Om de plaatjes bij screening als \u2018onafhankelijk van ondersteuning door plaatjestransfusie\u2019 te beschouwen, moet het aantal plaatjes tot 3-4 dagen na een transfusie stabiel zijn.;9. Biochemische laboratoriumtestwaarden binnen de volgende limieten: \u2022 aspartaataminotransferase (ASAT) en alanine-aminotransferase (ALAT) \u2264 2,5 keer de bovengrens van normaal (ULN) \u2022 creatinineklaring > 40 ml/min \u2022 totaal bilirubine \u2264 3,0 x ULN, behalve bij deelnemers met het syndroom van Gilbert;10. Vrouwen die zwanger kunnen worden en seksueel actieve mannen moeten een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken (faalpercentage van < 1% per jaar indien consistent en correct gebruikt) tijdens en na het onderzoek. Het gebruik van anticonceptiemiddelen door mannen en vrouwen dient in overeenstemming te zijn met de lokale voorschriften met betrekking tot het gebruik van anticonceptiemethoden voor deelnemers aan een klinisch onderzoek. Mannen moeten ermee akkoord gaan om tijdens en na het onderzoek geen vrouw zwanger te maken en geen sperma te doneren. Vrouwen moeten ermee akkoord gaan geen eicellen (rijpe eicellen, ovocyten) te doneren ten behoeve van ondersteunde voortplanting. Voor mannen en vrouwen gelden deze beperkingen gedurende minstens 3 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.;11. Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen bij de screening een negatief resultaat te hebben op een zeer gevoelige serum-\u03b2-humaan choriongonadotropine (\u03b2-hCG) of urinezwangerschapstest.;12. Elke proefpersoon (of een wettelijk vertegenwoordiger) moet een toestemmingsformulier (Informed Consent Form; ICF) ondertekenen, waarmee hij of zij aangeeft het doel van het onderzoek en de benodigde onderzoeksactiviteiten te begrijpen en te willen deelnemen aan het onderzoek. Deelnemers moeten bereid en in staat zijn om zich te houden aan de verbodsbepalingen en beperkingen die in dit protocol worden gespecificeerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekende allergieën, overgevoeligheid of intolerantie voor talacotuzumab en daratumumab of de hulpstoffen daarvan (zie de onderzoekersbrochure);2. Heeft chemotherapie, immunomodulatoire of immunosuppressieve therapie, corticosteroiden (> 30 mg/dag prednison of equivalent) ontvangen binnen 28 dagen voorafgaand aan randomisatie;3. Heeft andere behandelingen voor MDS ontvangen binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis (bijv. azacitidine, decitabine, lenalidomide, ESA (voor langwerkende ESA's: 8 weken);4. Voorgeschiedenis van een hematopoetische stamceltransplantatie;5. Del(5q) karyotype, tenzij behandeling met lenalidomide is mislukt. Een mislukte behandeling wordt gedefinieerd als ofwel: 1) ten minste 3 maanden een behandeling met lenalidomide ontvangen zonder voordeel voor de RBC-transfusie (IWG 2006); 2) progressie of recidief na hematologische verbetering met lenalidomide (IWG 2006); 3) stopzetting van lenalidomide vanwege toxiciteit; of 4) niet in aanmerking komen voor het ontvangen van lenalidomide vanwege een contra-indicatie. Brondocumentatie voor mislukte lenalidomide-behandeling moet zijn gecontroleerd door de opdrachtgever;6. Anemie toegeschreven aan andere factoren dan MDS (waaronder hemolyse, chronisch nierfalen, hepatitis, gastro-intestinale bloeding);7. Een zware operatie binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis (met uitzondering van

plaatsing van een hulpmiddel voor vasculaire toegang en andere lichte chirurgische procedures);8. Een actieve maligniteit anders dan MDS \u2264 3 jaar voorafgaand aan de eerste dosis, behalve: \u2022 adequaat behandelde huidkanker (uitgezonderd melanoom) of lentigo maligna, zonder dat er op het moment van screening bewijs is van de aandoening \u2022 adequaat behandeld cervicaal carcinoma in situ, zonder dat er op het moment van screening bewijs is van de aandoening;9. Een klinisch relevante cardiovasculaire aandoening, waaronder: \u2022 een myocardinfarct binnen 6 maanden vooraf gaand aan de screening \u2022 een onstabiele of niet-behandelde aandoening of toestand met betrekking tot de hartfunctie of van invloed daarop(bijv. onstabiele angina, hartaandoening volgens de definitie van de New York Heart Association klasse 3-4) \u2022 onbehandelde of symptomatische hartritmestoornissen \u2022 op een 12-afleidingen-ecg bij screening een op de baseline gecorrigeerd QT-interval (QTc) van > 470 msec;10. Bekende chronische obstructieve longziekte (COPD) met een geforceerd expiratievolume binnen 1 seconde (FEV1) van < 50% van de voorspelde normaalwaarde;11. Bekende matige of ernstige aanhoudende astma minder dan 2 jaar geleden (zie bijlage 5) of onbehandelde astma van elke klasse/graad. NB: personen die momenteel periodieke astma of milde aanhoudende astma hebben die door behandeling onder controle is, kunnen aan het onderzoek deelnemen;12. Onbehandelde actieve systemische infectie waarvoor intraveneuze antibiotica zijn vereist;13. Bekende voorgeschiedenis van een infectie met het humaan immunodeficientievirus (hiv);14. Actieve systemische hepatitisinfectie waarvoor behandeling vereist is of een andere klinische actieve leveraandoening;15. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven;16. Een levensbedreigende aandoening, medische toestand of stoornis aan een orgaansysteem waardoor de veiligheid van de proefpersoon volgens de arts-onderzoeker in het geding kan komen, of waardoor de uitkomsten van het onderzoek onnodig risico lopen. Elke conditie waarvoor, naar de mening van de arts-onderzoeker, deelname niet in het beste belang van de deelnemer zou zijn (bijv. aantasting van het welbevinden) of die de in het protocol gespecificeerde beoordelingen zou kunnen belemmeren, beperken of het interpreteren ervan bemoeilijken

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	24-07-2017
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	idem
Generieke naam:	idem
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	idem
Generieke naam:	idem
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2020
Soort:	Amendement

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2016-003328-22-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03011034.
CCMO	NL59721.056.16

Resultaten

Einddatum onderzoek: 16-03-2020

Datum resultaten gemeld: 04-10-2022

URL result

URL

Type

int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

Internal documents

File